

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1967

N° 7 u

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'Université)

par

Michel TESSEDRE

né le 15 Mai 1935 à Pérignat-les-Sarliève - 63 -

Présentée et soutenue publiquement le 21 Décembre 1967

PRÉPARATION et PROPRIETES

de quelques

AMINO-2 SULFONAMIDO-6 BENZOTHIAZOLES

Président : M. TRONCHE, Professeur,

M. BASTIDE, Professeur,

Membres du Jury : M. BERGER, Professeur,

M. CLUZEL, Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE CLERMONT
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1967

N°

T H È S E

pour le

DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'Université)

par

Michel TESSEDRÉ

né le 15 Mai 1935 à Pérignat-les-Sarliève - 63 -

Présentée et soutenue publiquement le 21 Décembre 1967

PREPARATION et PROPRIETES
de quelques
AMINO-2 SULFONAMIDO-6 BENZOTHIAZOLES

Président : M. TRONCHE, Professeur,
M. BASTIDE, Professeur,
Membres du Jury : M. BERGER, Professeur,
M. CLUZEL, Professeur.



Doyen : G. MEYNIEL,
Assesseur : M. COULET

Doyen Honoraire : M. CUVELIER Directeur Honoraire : M. MERLE.

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET, MM. BUREAU,
FOURNIER, GAUTHIER, POMMÉ.

I - Professeurs Titulaires

MM. BARRIER	- Clinique Chirurgicale A
BASTIDE	- Chimie biologique et Pharmacodynamie
BAUDON	- Clinique obstétricale
BERGER	- Chimie analytique
BERGERON	- Pathologie médicale
COULET	- Botanique et microbiologie
CUVELIER	- Hydrologie et Climatologie
DASTUGUE	- Biochimie médicale
DAUPHIN	- Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
DELAGE	- Anatomie Pathologique
FEBVRE	- Pharmacie Galénique
GRAS	- Clinique Médicale
JACQUEMET	- Technique chirurgicale
JALLUT	- Séméiologie médicale
LATAIX	- Pathologie chirurgicale
MERCIER	- Anatomie
MEYNIEL	- Biophysique médicale
MOLINA	- Clinique Pneumo-ptisiologique
PETIT	- Médecine légale et Médecine sociale
POROT	- Clinique neurologique et psychiatrique
POURRAT	- Matière médicale
Mele RAMPON	- Thérapeutique
MM. ROUHER	- Clinique ophtalmologique
TERRASSE	- Clinique médicale B
THIEBLot	- Physiologie
THOMAS	- Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
TRONCHE	- Pharmacie chimique
TURCHINI	- Histologie et Embryologie
VAURS	- Bactériologie et Hygiène
WILLEMIN-CLOG	- Clinique Médicale infantile

II - Professeur Titulaire à titre personnel.

M. VIALLET - Electro-Radiologie.

III - Professeurs sans Chaire.

MM. ALFIERI	- Biophysique Médicale
CHAMPEIX	- Médecine légale et Médecine du travail.
CLUZEL	- Bactériologie
DUCHENE-MARULIAZ	- Physiologie
GERMAIN	- Clinique chirurgicale B

IV - Maître de Conférences Agrégés

M. BOSSY	- Anatomie
Mlle CHATONIER	- Chimie minérale et Minéralogie
Mme GAILLARD	- Physique pharmaceutique
M. MENUT	- Pédiatrie et Puériculture
Mme MOINADE	- Médecine générale et Thérapeutique
M. PIGNIDE	- Médecine générale
Mme POURRAT	- Botanique
M. VENRIES de LAGUILLAUMIE	- Anatomie Pathologique

V - Agrégés

MM. FOURRIER	- Orhtopédie
HOUDARD	- Chirurgie Générale
JANNY	- Neuro-chirurgie
RENARD	- Pneumo-phthisiologie
TOURNILHAC	- Neurologie et Psychiatrie

VI - Délégués dans les fonctions de Maîtres de Conférences.

MM. JARREAU	- Matière médicale
MALET	- Histologie et embryologie
MARCHEIX	- Médecine générale et Thérapeutique
PLAGNE	- Cancérologie

Attaché Principal : M. BERTHON
Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 Juin 1956).

— : — : — : — : — : — : — : — : — : — : — : — : — :

A mon Père et à ma Mère,

A ma femme et à ma fille,

A tous les miens,

avec toute mon affection.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur TRONCHE
Professeur de Pharmacie Chimique
Chevalier des Palmes Académiques.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse.

En témoignage de notre très respectueuse gratitude pour l'aide efficace qu'il nous a prodiguée au cours de l'élaboration de ce travail et la bienveillante sollicitude qu'il nous a toujours prodiguée.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et l'hommage de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur BASTIDE

Professeur de Chimie Biologique et
de Pharmacodynamie

Pharmacien des Hôpitaux

Chevalier des Palmes Académiques

Nous le remercions de l'intérêt bienveillant qu'il
a porté à notre travail.

Hommage de notre gratitude et de notre reconnais-
sance.

Monsieur le Professeur BERGER

Professeur de Chimie Analytique
Chevalier des Palmes Académiques

Qui a bien voulu accepter de siéger au jury de
notre thèse.

En témoignage de notre respectueuse gratitude pour
son précieux enseignement.

Monsieur le Professeur CLUZEL

Professeur de Bactériologie

Nous lui exprimons notre reconnaissance pour l'in-
térêt qu'il porte à notre travail et le remercions
de bien vouloir juger notre thèse.

A Monsieur le Professeur CUVELIER

Doyen Honoraire de la Faculté
Professeur d'hydrologie et de Climatologie
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Commandeur des Palmes Académiques
Chevalier de la Santé Publique

Il nous a réservé dans son Laboratoire le meilleur
des accueils et nous l'en remercions vivement.

Qu'il nous permette de lui exprimer notre respectu-
euse gratitude.

A Monsieur Pierre FOURNIER

Docteur en Pharmacie

Secrétaire de l'Ordre National des Pharmaciens, section D,

Nous sommes heureux de pouvoir lui témoigner ici notre
profonde reconnaissance pour les conseils avisés qu'il a
bien voulu nous prodiguer en maintes circonstances.

En témoignage de notre gratitude.

A Monsieur Guy ANDRAUD

Chef de Travaux à la Faculté

Assistant de Biologie des Hôpitaux

Qui nous a témoigné une inlassable amabilité.

A Monsieur COUQUELET

Chef de Travaux à la Faculté

A tous nos amis du Laboratoire

En témoignage de notre amitié.

La première partie de notre ouvrage est consacrée à un rappel bibliographique sur la pharmacologie des benzothiazoles et sur les voies d'accès à ceux de ces composés qui portent en position 2 une fonction amine.

Ainsi, à travers ce modeste travail, nous avons pu découvrir et suivre les étapes de l'élaboration d'une molécule thérapeutique.

RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

Depuis leur découverte en 1879 par HOFMANN (23) les benzothiazoles ont fait l'objet d'innombrables travaux dans le domaine de leurs applications industrielles. Il n'entre pas dans notre propos de les envisager ici. Citons simplement et entre autres, leur utilisation comme matières premières pour colorants, comme accélérateurs de vulcanisation du caoutchouc, comme produits anti-corrosion, comme stabilisateurs d'émulsions photographiques, comme adjuvants dans la préparation des matières plastiques. Nous ne retiendrons dans notre travail que l'aspect pharmaceutique de la question.

Une revue d'ensemble des propriétés pharmacologiques des benzothiazoles a été donnée par A.M. LOUBEAU (31) dans sa thèse ; nous lui empruntons quelques éléments pour dresser un court bilan de l'utilisation effective ou possible des amino-2 benzothiazoles et des sulfamido-benzothiazoles en pharmacie.

-:-:-:-:-

Action antibactérienne et tuberculostatique

Cette action semble avoir été reconnue depuis longtemps puisque BLUM (4) a mentionné un léger effet antiseptique à propos de l'amino-2 benzothiazole dès 1893. BROWNING (6) retrouve cet effet chez un styryle et un anile benzothiazole et MAHAPA - TRA (32) testant 17 produits appartenant aux bromo-5 aryl-4 amino-benzothiazoles observe qu'ils inhibent les cultures de *E. Coli* à des dilutions de 1/1000 à 1/4000 et celles de *Staphylococcus aureus* à des dilutions de 1/8000 à 1/20.000. COSSEY (12) cherchant à obtenir des médicaments hypotenseurs échoue dans son entreprise mais les amino-éthoxyphényl-2 benzothiazoles qu'il prépare sont doués d'une activité antibactérienne non négligeable : ils inhibent le développement de *Staphylococcus aureus*, de *Streptococcus pyogènes*, de *Bacillus cereus* à des concentrations de 5 à 80 gammas par ml ; ils sont de plus fortement antifongiques. Sur cette importante série de composés COSSEY a pu se livrer à des déductions sur les relations structure-activité.

L'activité tuberculostatique a retenu l'attention de nombreux auteurs ; elle fait l'objet des recherches de MATEI (34) sur les aniles du chloro-2 amino-6 benzothiazole, de PRESCOTT et WEBB (38) sur les phényl-2 benzothiazoles, de GRAEF sur les esters d'acides gras des benzothiazoles (19). FREEDLANDER (18) a reconnu l'activité des dérivés 2 et 6 substitués à la fois " in vitro ", sur culture de *B.K.* en milieu de Lowenstein et " in vivo " dans la tuberculose expérimentale du cobaye. Certains de ces composés auraient manifesté une activité avoisinant les trois quarts de celle de la Streptomycine. KAYE (27) rapporte des faits semblables et place les amino-2 nitro 6 et diamino 2-6 benzothiazoles parmi les dérivés doués de la plus forte activité antituberculeuse, même vis à vis du bacille humain, en culture tout au moins.

A une époque plus récente, des auteurs Japonais (44) (3) ont préparé et testé des benzothiazoles substitués en position 2 par des radicaux nitrophényle, thiophényle, sulfamidophényle. Tous les produits obtenus inhibent la croissance de nombreuses souches bactériennes parmi lesquelles *E. Coli* et *Staphylococcus aureus* se retrouvent le plus souvent, mais il est curieux de constater que le bacille tuberculeux figure lui aussi parmi les espèces sensibles. MAZZONE (35) enfin mentionne à propos de Sulfamidothiourées cyclisables en benzothiazoles sulfamidés sur lesquels nous reviendrons plus loin, des propriétés tuberculostatiques, antibactériennes, antimycosiques et antimalariques.

Quant au mécanisme d'action, STANLEY (40) est tenté d'attribuer l'effet bactériostatique à l'activité de surface.

Signalons aussi que quelques essais de recherche d'activité antivirale sont mentionnés dans la littérature.

Action anesthésique et hypnotique.

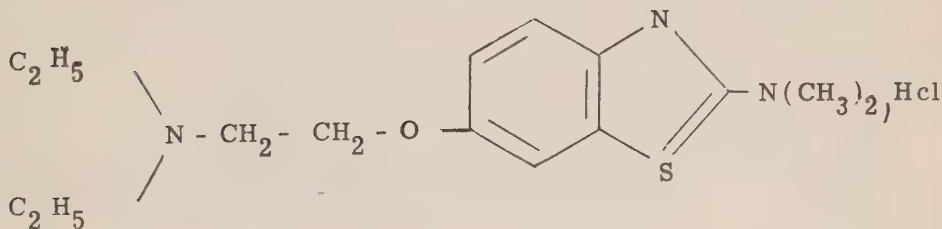
Les propriétés anesthésiques locales comparables à celles de la Procaine sont mises en évidence dès 1931 chez l'amino-2 éthoxy-6 benzothiazole par BALLOWITZ (1). De leur côté KAYE et ROBERTS (27), DYSON (16) préparent en vue de la loco-anesthésie divers benzothiazoles, thiazoles et thiazolines comportant la chaîne du diéthylamino éthanol. Plus récemment, TSATSAS (45) obtient des anesthésiques locaux dérivés de l'amino-2 benzothiazole par substitution sur la fonction amine d'un reste co amino-alcoyle. Dans un domaine voisin, FREEDLANDER (18) constate que l'amino-6n butoxy-6 benzothiazole présente à hautes doses des effets hypnotiques.

Action fongistatique et fongicide.

De nombreux dérivés soufrés jouissent de propriétés antifongiques (15) ; parmi les dérivés organiques, citons la thiourée, les thiosemicarbazones, l'acide dithiocarbamique et ses dérivés, les substances employées dans les cures de désintoxication éthylique telles que le Tétraméthylthiurame. Les espèces les plus sensibles sont les *Trychophyton*, les *Epidermophyton* et les *Candida*.

Observée dès 1932, l'activité antifongique des benzothiazoles a été retrouvée à diverses reprises à partir de cette date et EVERITT et SULLIVAN (17), BURGER (8) mentionnent un certain nombre de benzothiazoles doués d'effet fongicide ; ce dernier considère que les dérivés 2-6 substitués sont les plus intéressants et GRUNBERG (20) précise que les amino-2, les hydroxy-2 et les mercapto-2 benzothiazoles sont les plus actifs sur les dermatophytes cultivés en milieu de Sabouraud. Ces mêmes produits ont, au contraire, peu d'action sur les fongis non pathogènes tels que *Aspergillus flavus* et *Penicillium digitatum*.

C'est également parmi 50 dérivés substitués en 2-6 que HATA (21) a sélectionné le dimazole ou chlorhydrate de diméthylamino-2, 6 diéthylaminoéthoxy-6 benzothiazole, commercialisé sous le nom d'Astérol.



Ce produit, par son action sur les *Trichophyton*, *Microporon* et *Monilia* est particulièrement actif dans le traitement des dermatophyties. Relativement irritant, il est employé uniquement par voie externe et ne doit entrer dans la composition des formes galéniques qu'à une concentration au plus égale à 5 pour cent : poudre, onguent, solution. Il est prudent de ne pas le prescrire aux jeunes enfants

et de ne pas badigeonner ou enduire de trop grandes surfaces cutanées fortement perméabilisées pour éviter tout accident nerveux (50). Les indications sont multiples : dermatomycoses à *Trichophyton rubrum*, teignes, candidoses cutanées, herpès circiné, dyshidrose. Son activité est puissante puisqu'il diminue de 50 % la croissance de *Trichophyton mentagrophytes* à la dilution de 1/2.000.000 et celle de *Microsporon lanosum* à la dilution de 1/800.000.

D'autres benzothiazoles substitués en position 2 font également preuve d'activité : HETNARSKI (22) en a obtenu dans la série des alkoxy-alkyl-mercure-thio-2 benzothiazoles et SZUCHNIK (42) en a découvert parmi les dérivés du méthyl-2 benzothiazole possédant le groupement trichloro-propanol.

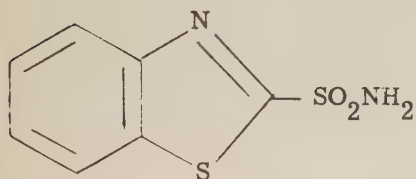
Parmi les dérivés apparentés doués d'activité antifongique il faut citer les thiazoles, puisque MAHAPATRA (32) a observé une activité inhibitrice notable sur *Alternaria brassicae* chez 17 composés appartenant aux bromo-5 aryl-4 amino-2 thiazoles. Il faut aussi ajouter certains dérivés de la thiocyanatoaniline préparés par CROSHAW (14) qui manifestent in vitro une importante activité contre les dermatophytes ; ces composés qui peuvent être considérés comme des benzothiazoles à chaîne ouverte ont été essayés en thérapeutique mais ils provoquent une sensibilisation cutanée. Des relations structure-activité ont pu être établies, étant montré que les dérivés dichlorés étaient les plus actifs.

Plus éloignés de ces structures, mais méritant d'en être rapprochés en raison de leur activité fongistatique et fongicide importante, des dérivés de l'acide thioncalique ont été préparés et étudiés par BYRUM (9). Ils sont particulièrement efficaces contre *Trichophyton mentagrophytes* et ils ont été comparés à l'acide undécylénique. Nous nous sommes inspirés, dans la partie pharmacologique de notre travail des techniques mentionnées pour ces produits.

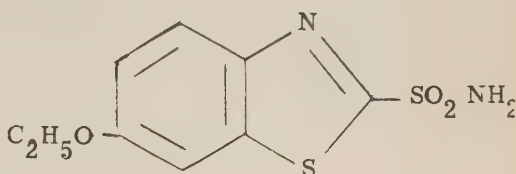
1980 1981 1982 1983 1984 1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040

Effets diurétiques.

D'importantes recherches ont été consacrées ces dernières années aux benzothiazoles sulfamidés en position 2 (29) et à leurs effets inhibiteurs sur l'anhydrase carbonique. Ce sont ces recherches qui ont motivé en partie notre travail.



Cl 5342



Ethoxazamine
Cardrase

KORMAN (30) a décrit de tels composés substitués en position 6 par des groupements alkylcarboxamides. Il a le premier mentionné les effets diurétiques et inhibiteurs d'anhydrase carbonique (29) de l'éthoxy-6 sulfonamido-2 benzothiazole qui a par la suite été introduit en clinique humaine sous le nom de Cardrase , d'Ethoxazolamide et d'Ethamide . L'activité diurétique de cette substance serait deux à quatre fois supérieure à celle de l'acétazolamide. Elle est administrée par voie orale en comprimés de 125 mg.

En oxydant des mercapto-2 benzothiazoles, CLAPP et ROBLIN (11) obtiennent des benzothiazoles sulfamidés substitués sur la fonction amide et doués d'un grand pouvoir inhibiteur sur l'anhydrase carbonique. D'autres essais sur les benzothiazoles diurétiques ont été réalisés avec moins de succès au Japon (43).

Le mode d'action de ces produits a aussi fait l'objet d'investigations. L'injection à des chiens de sulfamido-2 benzothiazoles réduit la sécrétion d'acide dans le liquide gastrique pendant plusieurs heures, en même temps qu'on observe une inhibition d'anhydrase

Nom déposé par UPJOHN

Nom déposé par ALLERGAN (ETHAMIDE).

Action antihelminthique

Cette action se manifeste assez fréquemment dans la série des benzothiazoles et des composés apparentés. Nous mentionnerons quelques travaux récents : ceux de MISRA (37) sur des amino-2 benzothiazoles substitués en 6 et porteurs de restes trichlorés qui se montrent de puissants antihelminthiques, exerçant une action paralysante et léthale sur *Ascaris lumbricoïdes* et *Fasciola hépatica* ; ceux qui concerne la Dithiazanine (iodure de diéthyl 3-3' thiadicarbocyanine) et qui sont rapportés par CAVIER (10). Il s'agit de dérivés constitués de deux molécules de benzothiazoles reliées par un pont hydrocarboné ; ils sont peu actifs dans le traitement de l'ankylostomose, mais efficaces dans celui de la trichocéphalose.

Action antiprotozoaire.

Elle a été recherchée en vue d'applications thérapeutiques dans le domaine des parasitoses tropicales principalement, mais avec assez peu de succès. BOGERT (5) a noté un effet trypanocide de l'acide amino-6 phényl-2 benzothiazole p. arsonique et BROWNING (6) a fait la même observation à propos de certains styryl - et anilbenzothiazoles. STUCKWISCH (41) recherchant des composés à action antipaludique a préparé divers dérivés de l'amino-2 méthoxy-6 benzothiazole.

Action antithyroïdienne.

Il est logique de l'envisager en raison de la parenté structurale des amino-2 benzothiazoles et des composés connus et utilisés en clinique humaine pour leur activité antithyroïdienne, en particulier l'aminothiazole et le thioimidazole. Nous retrouvons dans tous ces composés l'hétérocycle azoté et soufré, dérivant lui-même de la thiourée. Cependant on trouve peu de faits précis rapportés dans la littérature, bien que BOGERT (5) ait signalé dès 1932 un effet inhibiteur des amino-2 benzothiazoles sur l'activité thyroïdienne, à une époque où l'exploration des fonctions de la thyroïde n'avait pas encore bénéficié de l'emploi des radioisotopes, et alors que les propriétés des composés thiazoliques n'avaient pas été reconnues.

Nous nous proposons de rechercher ultérieurement et en collaboration avec les équipes compétentes, l'action de nos composés sur la fixation de l'iode par la thyroïde.

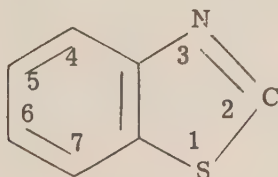
---:---:---:---:---:---:---:---:---

RECHERCHES PERSONNELLES

Avant de les exposer, nous désirons préciser deux points importants dans notre rédaction.

1 - Nous n'envisagerons pas dans son ensemble le problème de la synthèse des benzothiazoles et même tout simplement celui de la synthèse des amino-2 benzothiazoles. Une mise au point de cette question a été faite dans une revue de METZGER et PLANK (36) ainsi que dans les travaux de SPRAGUE (39) et de WANZLICK (48) ; certains aspects sont également rapportés dans la thèse de A.M. LOUBEAU (31)

Nous rappellerons d'abord une notion très banale, mais utile en raison de confusions possibles, celle de la numérotation des atomes du cycle benzothiazolique . Nous avons adopté la numérotation en usage dans les " Chemical Abstracts ".

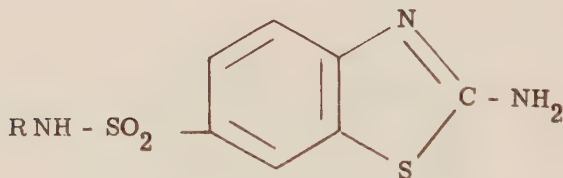


Nous rappellerons également l'existence d'une tautomé-
rie classique dans la structure des amino-2 benzothiazoles :



L'application des mécanismes et des théories électro-
niques aux dérivés hétérocycliques est plus délicate dans ce cas parti-
culier qu'en série aliphatique ou aromatique. Cependant, on peut con-
sidérer que la tautomérisation de l'amino-2 benzothiazole est un cas parti-
culier de la tautomérisation des dérivés aminés ; de plus, le comportement
des doubles liaisons carbone-azote peut se rapprocher de celui des dou-
bles liaisons carbone-oxygène ou carbone-carbone. Il est possible, en
raisonnant par analogie avec l' α -amino-pyridine selon VENE (46) d'i-
maginer que l'attraction de l'atome d'azote nucléaire en position 3 sur
les électrons venant de la position 2 est à l'origine de la migration du
proton intervenant dans la tautomérisation de l'amino-benzothiazole.

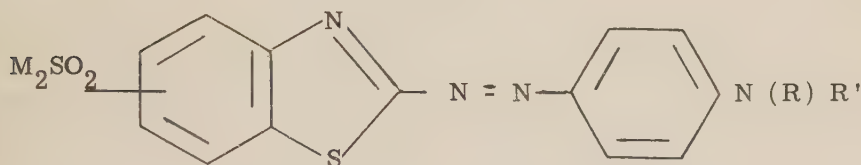
2 - Les molécules que nous avons préparées au cours de notre travail
ont pour formule générale :



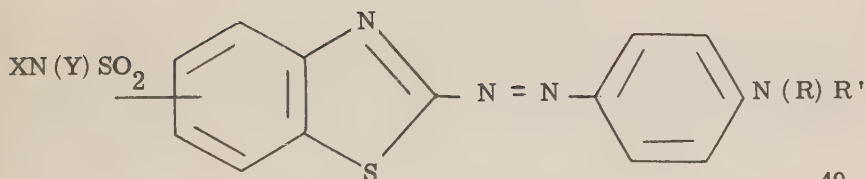
Ce sont des amino-2 sulfonamido-6 benzothiazoles. Le plus
simple de ces composés, celui dans lequel $\text{R} = \text{H}$, avait été préparé
par MAZZONE (35), en 1960 par un procédé différent du nôtre. Il a
donc servi directement de thème d'inspiration à nos recherches chi-
miques.

Les autres substituants R ont été choisis parmi les substituants des sulfamides bactériostatiques, ces derniers étant du reste utilisés comme matières premières dans nos synthèses. Nous avons ajouté à la liste le composé obtenu à partir de l'acide p. aminohippurique.

Cependant, au cours de nos travaux, nous avons trouvé mention dans la littérature de deux séries de benzothiazoles sulfonamides (2 - 49) présentant quelques analogies avec nos dérivés, mais préparés, semble-t-il, en vue de leur utilisation comme colorants. Nous en mentionnons ci-dessous la structure.



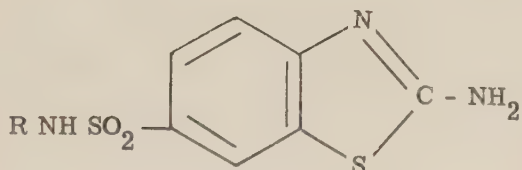
2



49

PARTIE CHIMIQUE.

Nous décrirons ici la préparation et l'étude chimique de quelques amino-2 sulfonamido-6 benzothiazoles répondant à la formule générale :



Dans ces composés, le radical R représente l'Hydrogène, un groupement acétyl, guanidyl, thiazolyl, thiodiazolyl, pyridyl, méthoxy-pyrimidyl. Des préparations ont été essayées avec d'autres substituants, mais sans succès ou avec un succès partiel, les produits obtenus étant impurs.

Ces produits ont été transformés en chlorhydrates, plus solubles, en vue des essais pharmacodynamiques. L'hydrosolubilité de ces chlorhydrates est d'ailleurs relativement faible et ne dépasse guère 5 %.

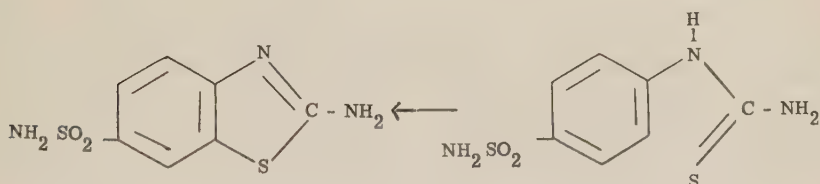
Nous avons pratiqué sur ces produits une microanalyse et un spectre + infrarouge.

Nous avons également cherché à opérer des transformations de la fonction amine en 2, notamment la transformation en carbamates. Ces opérations se sont avérées difficiles et dans l'ensemble nous n'avons pu isoler de produit pur.

www.ck12.org

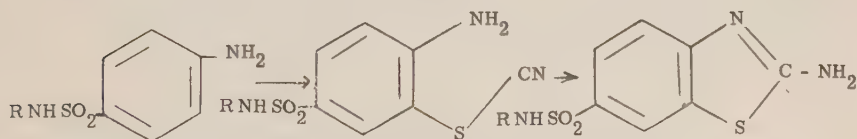
A - METHODES DE SYNTHESES.

Rappelons tout d'abord que MAZZONE (35) obtient l' amino-2 sulfonamido-6 benzothiazole par oxydation par le brome de la p. sulfonamido phénylthiourée selon l'équation :



Cette opération est effectuée en milieu chloroformique et à chaud ; le produit est recristallisé dans l'eau bouillante. L'action du brome à froid semble conduire l'auteur à un produit différent : composé disulfuré par duplication de la molécule.

Nous n'avons pas retenu ce procédé, préférant pratiquer la thiocyanation directe d'un composé aminé aromatique suivie d'une oxydation selon les équations :



Cette opération peut s'effectuer selon plusieurs modalités qui font toutes intervenir le thiocyanate de potassium en milieu acide. La phase d'oxydation fait appel à des procédés variés : oxydation

anodique, action d'un sel cuivrique, des chloramines, du chlore, du brome, des iodochlorures d'aryle. Nous avons retenu l'action d'un sel cuivrique et l'action du brome.

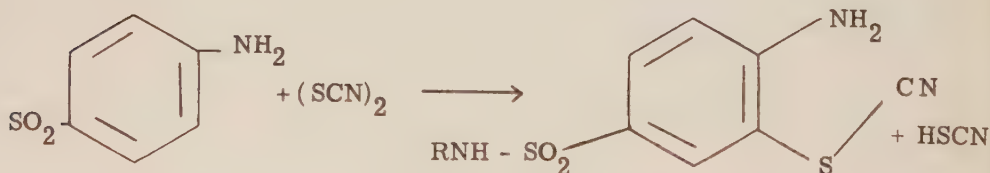
Le premier peut être utilisé soit sous forme de thiocyanate de cuivre selon KAUFMANN (25), soit sous forme d'addition de sulfate de cuivre au milieu réactionnel contenant le composé aromatique et le thiocyanate alcalin en milieu acide selon KAYE et ROBERTS (27). Ni l'un ni l'autre de ces procédés ne nous ont conduits au résultat espéré : la réaction aboutit à des produits sulfurés complexes et mal définis, ne correspondant pas à la formule théorique. Nous les avons donc abandonnés et nous ne les décrivons pas ici, sauf pour le sulfonilamide qui nous a fourni le benzothiazole attendu mais impur.

Au contraire, nous avons obtenu des résultats souvent excellents avec le procédé au brome selon KAUFMANN (25) et STUCKWISH (41). La thiocyanation des p. amino phényl sulfamides est effectuée par le thiocyanogène naissant, libéré dans le milieu réactionnel par l'action oxydante du brome en milieu acide sur le thiocyanate d'ammonium ou de potassium selon l'équation :



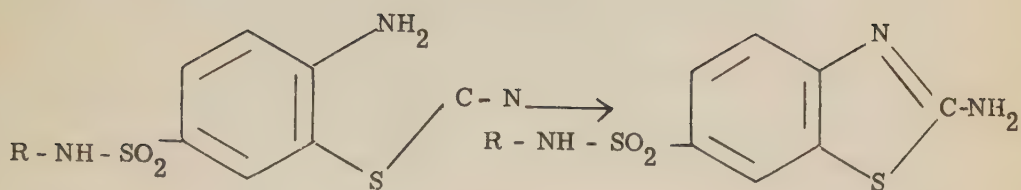
Sans entrer dans le détail des mécanismes, nous donnons seulement ici le schéma de la réaction qui se déroule en deux étapes principales :

La première étape consiste en une fixation du groupement thiocyané en ortho de la fonction amine libre du sulfamide.



Cette étape se déroule à froid et au sein d'un solvant anhydre tel que l'acide acétique pur.

Le deuxième stade se déroule à chaud et conduit aux amino-2 benzothiazoles :



Au cours de cette étape, il se produit un réarrangement de la molécule avec cyclisation.

Pour la préparation de certains benzothiazoles sulfamidés, nous avons rencontré des difficultés résultant de la faible solubilité dans l'acide acétique des sulfamides de départ. Dans certains cas, nous opérons en suspension sans que les rendements soient notablement affectés. Dans d'autres cas, nous avons employé un mélange acide acétique - diméthylsulfoxyde, ce qui permet une meilleure dissolution du sulfamide. Cependant les rendements en produits terminaux ont été abaissés à 50 %. L'emploi du diméthylsulfoxyde seul nous a conduit, en général, à des échecs complets, la réaction procédant vraisemblablement par un mécanisme différent.

Dans les conditions opératoires, le brome ne manifeste qu'une faible tendance à se fixer sur le noyau aromatique des sulfamides, comme cela était à craindre. Il peut cependant se former de faibles quantités de produits secondaires bromés dont nous nous débarrassons facilement au cours des opérations de précipitation et d'isolement ultérieurs.

Nous avons également tenté la thiocyanation et l'oxydation par le brome en milieu méthanolique : le sulfanilamide conduit dans ces conditions au benzothiazole attendu, mais avec des rendements médiocres. Les autres sulfamides ne fournissent pas les produits espérés.

---:---:---:---:---:---:---:---:---:---

B - METHODES ANALYTIQUES.

Nous exposerons très sommairement celles-ci qui sont toutes parfaitement classiques, nous n'avons apporté que des modifications de détail.

1 - Point de fusion :

Nous avons utilisé le banc chauffant de Kofler pour les mesures faites sur les produits bruts ou pour les substances isolées en cours de préparation. Sur les produits purifiés et terminés nous avons mesuré le point de fusion au bloc électrique Maquenne.

2 - Dosage du carbone et de l'hydrogène :

Ces déterminations ont été faites par le Service Central de Micro analyse du Centre National de la Recherche Scientifique .

3 - Dosage de l'azote :

Nous avons employé la méthode classique de KJEL-DAHL (28) pour la détermination de l'azote dans les substances organiques. Une prise d'essai de la substance à doser voisine de 100 mg et une petite pincée de catalyseur de minéralisation type Prolabo sont introduites dans un matras dans lequel on verse 5 ml d'acide sulfurique concentré. Le matras est déposé sur une grille à minéralisation jusqu'à obtention d'un liquide incolore. Après refroidissement complet, le contenu du matras est dilué au quart, puis transvasé dans un appareil à entraînement, type Parnass-Wagner. Il est alors neutralisé par la soude en présence de phénol-phtaléine : l'ammoniac libéré est entraîné par la vapeur d'eau que l'on condense ensuite et que l'on reçoit directement dans 10 ml d'une solution d'acide borique à 40 g par litre additionnée de 1 % d'indicateur Duplex répondant à la formule :

Vert de bromocrésol	0,47
Rouge de méthyle	0,30
Alcool à 95°	250 ml

Nous remercions Monsieur le Directeur du Service de Microanalyse du C.N.R.S.

Le dosage de l'ammoniaque se fait en cours d'entraînement en versant peu à peu une liqueur d'acide sulfurique 0,10 N. L'indicateur primitivement rouge, vire au vert en présence d'ammoniaque et l'addition d'acide sulfurique ramène la coloration au gris-mauve.

La quantité d'acide versée est proportionnelle à la quantité d'ammoniaque recueillie.

1 ml d'acide sulfurique 0,10 N correspond à 1,4 mg d'azote.

4 - Dosage du chlore ionisé :

Nous avons utilisé le dosage par le nitrate mercurique selon VOTOCEK (7, 47).

Une prise d'essai de produit renfermant 5 à 10 mg de chlore est dissoute dans l'eau ou dans le mélange hydro-alcoolique. Le liquide est additionné de 1 ml d'une solution N d'acide nitrique et de quelques gouttes de solution de diphényl carbazone. La liqueur 0,05N de nitrate mercurique est versée jusqu'à virage au mauve de l'indicateur.

1 ml de solution 0,05 N de nitrate mercurique correspond à 0,18 mg de chlore.

5 - Dosage du soufre :

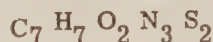
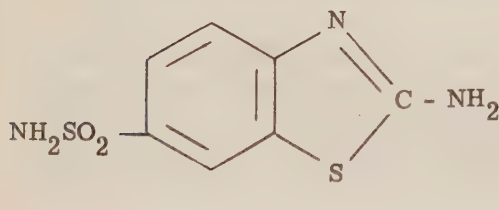
Nous avons utilisé la minéralisation oxydante dans une bombe au peroxyde de sodium à mise à feu électrique. Une prise d'essai de 500 mg environ de produit est introduite dans la bombe avec 1 g. de chlorate de potassium finement pulvérisé et 15 g de bioxyde de sodium. Pour faciliter l'opération, nous ajoutons encore 0,100 g. d'acide benzoïque pur.

La bombe est fermée et agitée pour homogénéiser le contenu. Après mise à feu et refroidissement, la bombe ouverte est déposée dans le fond d'un bécher et recouverte d'eau. Lorsque tout l'excès de peroxyde est dissous, la bombe est retirée, lavée au jet de pissette. Le liquide du bécher est amené en milieu acide par addition d'acide chlorhydrique concentré, puis porté à l'ébullition ; on verse alors en excès une solution bouillante de chlorure de baryum à 10 p. 100. Le précipité de sulfate de baryum est recueilli et calciné avec les précautions habituelles.

— — — — —

C - PRODUITS PREPARES PAR SYNTHESE.

Amino-2 Sulfonamido - 6 benzothiazole .



P. M. = 229

1 - Oxydation par le brome en milieu acétique.

Cette méthode nous a fourni les produits les plus purs et les meilleurs rendements. Dans un erlenmayer de 250 ml muni d'un agitateur magnétique nous introduisons successivement :

Sulfanilamide	8,55 g (0,05 mole)
Thiocyanate de potassium	20 g (0,2 mole)
acide acétique cristallisable	100 ml

Le mélange est agité vigoureusement jusqu'à dissolution complète, puis on verse goutte à goutte en l'espace de 30 minutes et en agitant 40 ml d'une solution à 10 % de brome dans l'acide acétique soit 0,05 mole. Pendant toute l'addition du brome, nous évitons toute élévation de température en maintenant l'erlenmayer dans un bain de glace. Nous retirons alors le bain de glace et nous portons trente minutes à l'ébullition. Après avoir introduit une pincée de charbon décolorant nous filtrons sur Büchner.

Le filtrat encore chaud est neutralisé par l'addition prudente de carbonate de sodium en poudre jusqu'à pH = 7 et abandonné à la température du laboratoire. Nous séparons le précipité obtenu par filtration puis nous le lavons à l'eau froide jusqu'à disparition totale de l'excès de thiocyanate, ce que l'on vérifie par l'absence de coloration rouge avec le chlorure ferrique en milieu chlorhydrique.

Le précipité de benzothiazole est alors essoré et séché à l'étuve à 60° pendant 12 heures. C'est un produit jaune très pâle, presque blanc, se colorant à la longue à la lumière.

Poids de produit obtenu	: 10,65 g.
Rendement	: 93 %
Point de fusion	: 276-277°

Le produit est recristallisé dans le mélange D.M.F. - eau (40 - 60).

Analyse: C H N S

Calculé %	36,68	3,06	18,34	27,94
Trouvé	36,91	3,17	17,87	27,35

Point de fusion : 277°.

Chlorhydrate :

Le benzothiazole est dissout à l'ébullition dans un mélange à parties égales d'éthanol à 96° et d'acide chlorhydrique. Après filtration le liquide est abandonné 24 heures à la température du laboratoire. Le chlorhydrate de benzothiazole cristallise et nous récupérons 68 % de la quantité théorique après séchage de 12 heures à l'étuve à 60°. C'est un produit pratiquement blanc, d'aspect microcristallin assez peu soluble dans l'eau.

P.M. = 265,5

Point de fusion = 215°.

Analyse :

Cl N

Calculé %	13,36	15,81
Trouvé	13,60	15,40

2 - Oxydation par le brome en milieu méthanolique.

Nous introduisons dans un erlenmayer muni d'un agitateur magnétique :

sulfanilamide	8,55 g. (0,05 mole)
thiocyanate de potassium	20 g. (0,2 mole)
méthanol	110 ml.

Nous versons peu à peu en agitant et en évitant toute élévation de température 40 ml d'une solution de brome au 1/10 dans le méthanol. Nous ajoutons 5 ml d'acide chlorhydrique concentré puis nous laissons en contact pendant une nuit à la température du laboratoire.

Nous filtrons pour éliminer le bromure de potassium formé. Nous évaporons à sec la liqueur méthanolique, puis nous reprenons le résidu par l'eau en petite quantité : il reste un produit bromé rougeâtre insoluble.

Nous neutralisons le filtrat par l'ammoniaque jusqu'à pH = 7. Le benzothiazole précipite ; nous recueillons 2,6 g. d'un produit nettement teinté en jaune.

Rendement	: 30,5 %
Point de fusion	: 268-269°

Les résultats sont moins bons et la qualité du produit est moindre que dans la méthode précédente.

3 - Thiocyanation par le thiocyanate de cuivre :

Nous préparons d'abord extemporanément le thiocyanate de cuivre en mélangeant les solutions :

- Cu SO ₄	: 62,5 g	dans 150 ml d'eau
- HCl	50 %	
- KSCN	: 47 g	dans 50 ml d'eau.

Nous obtenons un précipité noir de thiocyanate de cuivre que nous isolons par filtration et que nous conservons humide.

Nous préparons alors la solution suivante dans un ballon de 1 000 ml :

- sulfanilamide	8,55 g.	(0,05 mole)
- acide chlorhydrique concentré	7 ml	
- méthanol	450 ml	

Nous introduisons le thiocyanate de cuivre humide, nous adaptons un réfrigérant à reflux et nous chauffons à reflux au B.M. en maintenant une agitation vigoureuse.

Lorsque le précipité présente une couleur crème, nous le séparons par filtration, concentrons de moitié la solution méthanolique, ajoutons 300 ml d'eau et neutralisons par le carbonate de sodium.

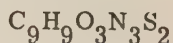
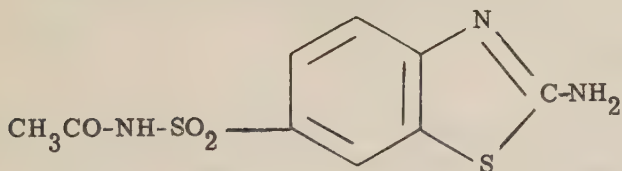
Nous recueillons un produit jaune chamois, qui, après redissolution dans l'acide chlorhydrique et reprécipitation est encore coloré.

Point de Fusion : 265 - 267°.

4 - Thiocyanation en présence de diméthylsulfoxyde.

Le procédé décrit au premier paragraphe est repris en ajoutant à l'acide acétique 10 % de D.M.S.O. Nous obtenons le benzo-thiazole attendu mais il est teinté en jaune et le rendement est abaissé à 50 - 60 %.

Amino-2 N acétyl Sulfonamido-6 benzothiazole.



P.M. = 271

II

Dissoudre à chaud et séparément :

Sulfacétamide	: 10,65 g. (0,05 mole)
dans : Acide acétique cristallisable	: 70 ml.

Laisser refroidir la solution. La verser lentement et goutte à goutte dans un erlenmayer muni d'un agitateur magnétique et contenant déjà la solution :

Thiocyanate de potassium	: 20 g (0,2 mole)
Acide acétique cristallisable	: 40 ml.

Le mélange est agité vigoureusement puis on verse goutte à goutte en l'espace de 30 minutes et en continuant d'agiter 40 ml d'une solution à 10 % de brome dans l'acide acétique, soit 0,05 mole.

Pendant l'addition du brome, nous évitons toute élévation de température en maintenant l'erlenmayer dans un bain de glace. Nous retirons alors celui-ci et nous portons à l'ébullition pendant 30 minutes ; après agitation avec une pincée de charbon décolorant, nous filtrons sur Büchner. Le précipité obtenu est épuisé par 100 ml d'eau bouillante que nous joignons au filtrat.

Ce dernier, encore chaud, est neutralisé par addition prudente d'ammoniaque jusqu'à pH = 7 et abandonné ainsi pendant 48 heures à la température du laboratoire.

Par filtration sur Büchner, nous séparons le précipité d' amino-2 N acétyl sulfonamido-6 benzothiazole et nous le lavons à l'eau froide jusqu'à disparition de toute trace de sulfocyanure, ce que nous vérifions par l'absence de coloration rouge avec le perchlorure

ferrique en milieu chlorhydrique.

Le précipité est placé pendant 12 heures à l'étuve à 60° ; il se présente sous forme d'une poudre légèrement teintée en jaune brun.

Poids de produit brut obtenu	: 10,03 g.
Rendement	: 74 %
Point de fusion	: 284°

Le produit est alors recristallisé dans le mélange D.M.F. eau (40-60). Le point de fusion s'élève à 297°.

Analyse :

	C	H	N	S
Calculé %	39,85	3,32	15,49	23,61
Trouvé	39,81	3,36	15,44	23,53

- Chlorhydrate.

Nous l'obtenons comme pour le dérivé précédent par cristallisation d'une solution dans l'éthanol chlorhydrique.

C'est un produit presque blanc, d'aspect microcristallin, assez peu soluble dans l'eau.

P.M. = 307,5

Point de Fusion : 233°

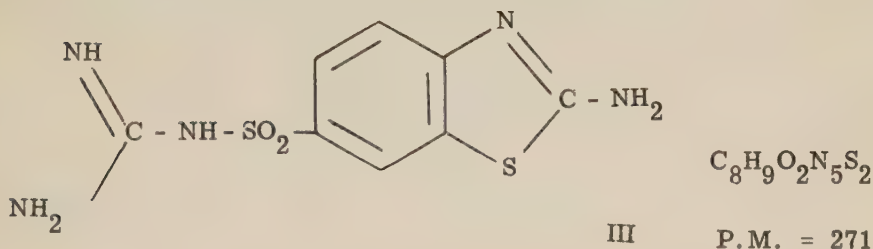
Analyse :

	Cl	N
Calculé %	11,54	13,65
Trouvé	11,50	13,55

Note : Un essai de thiocyanation et d'oxydation par le brome en milieu méthanolique, conduit comme nous l'avons indiqué pour le composé précédent, nous a fourni avec un rendement d'environ 20 % un composé coloré fondant à 265-266°.

Il semble donc dans ce cas que les réactions parasites l'emportent sur la réaction escomptée.

Amino-2 N-guanidyl Sulfonamido-6 benzothiazole.



Nous opérons comme nous l'avons indiqué pour le composé II. La solution de sulfaguanidine est préparée en dissolvant :

Sulfaguanidine : 10,65 (0,05 mole)
dans : Acide acétique cristallisable : 70 ml.

Les autres réactifs sont employés en mêmes quantités que dans l'exemple précédent. En fin d'opération, le benzothiazole est libéré par addition de carbonate de sodium jusqu'à pH = 7 - 7,5 et nous l'abandonnons pendant 60 heures à la température du laboratoire avant de le séparer par filtration.

Nous recueillons après lavage et dessiccation une poudre blanche légèrement teintée en jaune.

Poids de produit obtenu 12 g.
Rendement 87 %
Point de fusion 277°

Après recristallisation dans le mélange D.M.F. - eau (40 - 60) le point de fusion s'élève à 286 - 287°.

Analyse :

	C	H	N	S
Calculé %	35,42	3,32	25,83	23,61
Trouvé	35,76	3,43	25,40	23,61

Chlorhydrate :

Obtenu à partir d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, il se présente sous forme d'un produit blanc, micro-cristallin assez peu soluble dans l'eau froide.

P.M. = 307,5

Point de fusion = 247°

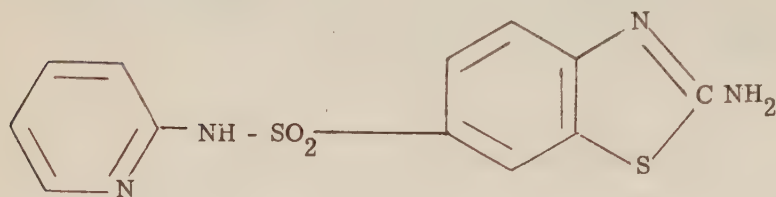
Analyse :

Cl

N

Calculé %	Cl	N
	11,54	22,76
Trouvé	11,36	22,92

Amino-2 N (pyridyl-2) Sulfonamido-6 benzothiazole.



P.M. = 306

IV

Nous opérons comme nous l'avons indiqué pour le composé II. La solution de sulfamidopyridine est préparée en dissolvant :

Sulfamidopyrine : 12,45 (0,05 mole)
Acide acétique cristallisable : 70 ml

Les autres réactifs sont employés en mêmes quantités que dans l'exemple précité. En fin d'opération, le benzothiazole est libéré par addition prudente de carbonate de sodium jusqu'à pH = 7 - 7,5 et nous l'abandonnons pendant 15 heures à la température du laboratoire avant de le séparer par filtration.

Nous recueillons après lavage et dessiccation une poudre jaune clair.

Poids de produit obtenu : 14,2 g.
Rendement : 93 %
Point de fusion : 256 - 257°

Le produit est redissous dans l'eau chlorhydrique puis reprécipité par l'ammoniaque. Nous obtenons une poudre de teinte plus claire.

Point de fusion : 258 - 259°

Nous recristallisons le benzothiazole dans le mélange D.M.F. - eau (40 - 60).

Point de fusion : 265°.

Analyse :

	C	H	N	S
Calculé %	47,05	3,26	18,30	20,91
Trouvé	46,53	3,39	18,38	20,28

- Chlorhydrate .

Obtenu à partir d'un mélange éthanol-acide chlorhydrique (50 - 50), il se présente sous forme d'un produit blanc microcristallin peu soluble dans l'eau froide.

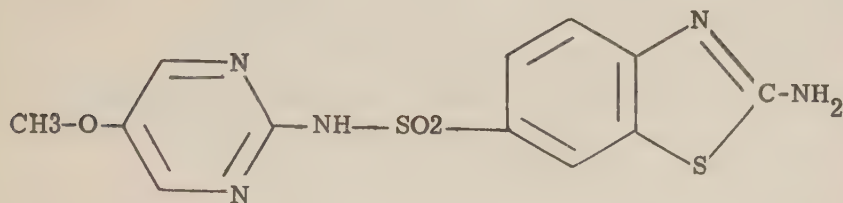
P.M. = 342,5

Point de Fusion : 220°.

Analyse :

	Cl	N
Calculé %	10,36	16,35
Trouvé	10,50	15,96

Amino-2 N (méthoxy-5 pyrimidyl-2') Sulfonamido-6 benzothiazole.



V

 $C_{12}H_{11}O_3N_5S_2$

P.M. = 337

Nous opérons d'une manière un peu différente, le sulfamide de départ étant peu soluble dans l'acide acétique. Nous préparons d'abord la solution :

Methoxy-5 sulfadiazine	14 g (0,05 mole)
Diméthylsulfoxyde (D.M.S.O.)	60 ml
Acide acétique cristallisable	35 ml

Cette solution n'est limpide que si elle est maintenue tiède. A froid elle se trouble. C'est cependant à la solution refroidie que nous ajoutons :

Thyocyanate de potassium	20 g (0,2 mole)
dissous dans Acide acétique cristallisable	75 ml

L'opération est alors conduite comme dans les cas précédents, le brome étant ajouté à froid et en solution acétique ; après ébullition, décoloration au charbon et filtration, le benzothiazole est précipité par addition prudente de carbonate de sodium jusqu'à pH =6, puis isolé après 15 heures de repos à la température du laboratoire.

Après dessiccation à l'étuve à 60°, pendant 12 heures nous recueillons une poudre blanche teintée de brun.

Poids de produit obtenu : 8,42 g.
 Rendement : 50 %
 Point de fusion : 270 - 272 °.

Le produit est redissous dans l'eau chlorhydrique, puis reprécipité par l'ammoniaque. Nous obtenons un produit moins teinté :

Point de fusion : 280°.

Nous recristallisons le benzothiazole dans le mélange D.M.F. - eau (40 - 60).

Point de fusion : 282 °.

Analyse .

	C	H	N	S
Calculé %	42,72	3,26	20,77	18,99
Trouvé	42,72	3,29	20,36	18,50

- Chlorhydrate .

Obtenu à partir d'un mélange éthanol-acide chlorhydrique (50 - 50), il se présente sous forme d'un produit presque blanc, microcristallin, peu soluble dans l'eau froide.

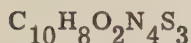
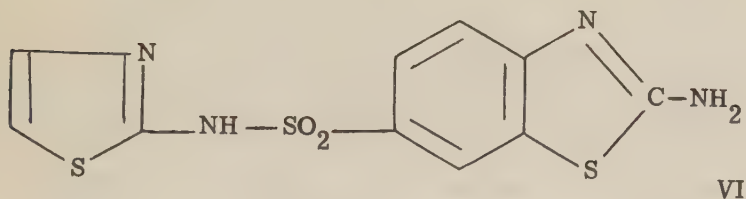
P.M. = 373,5

Point de Fusion : 240°.

Analyse .

	Cl	N
Calculé %	9,50	18,74
Trouvé	9,66	18,44

Amino-2 N thiazolyl sulfonamido-6 benzothiazole.



P.M. = 312

Nous préparons séparément la solution de sulfathiazole dans le diméthyl-sulfoxyde et l'acide acétique à l'aide des quantités suivantes :

sulfathiazole	12,75 g (0,05 mole)
diméthylsulfoxyde (D.M.S.O.)	15 ml
acide acétique cristallisable	60 ml

A ce liquide nous ajoutons la solution suivante, préparée séparément:

Thiocyanate de potassium	20 g (0,20 mole)
Acide acétique cristallisable	80 ml.

Le mélange peut être chauffé puis refroidi pour faciliter la dissolution du sulfathiazole. Il est également possible d'opérer sans chauffer en phase hétérogène sur une fine suspension.

Le traitement au brome est pratiqué comme dans les cas précédents, à froid puis à chaud.

Le benzothiazole est libéré par addition prudente de carbonate de sodium jusqu'à pH = 6, puis abandonné à la température de la pièce pendant 20 heures.

Nous recueillons un précipité jaune, d'une pureté relative comme le montre l'évolution du point de fusion.

Poids de produit obtenu	: 7,65 g.
Rendement	: 49 %
Point de fusion	: 257 - 258°

Une première purification est opérée par redissolution dans l'eau chlorhydrique et reprécipitation par l'ammoniaque. Le produit obtenu est moins coloré et fond plus haut.

Point de fusion : 277 - 278°.

Nous recristallisons le benzothiazole dans le mélange D.M.F. - eau (40 - 60).

Point de fusion : 280°.

Analyse :

	C	H	N	S
Calculé %	38,46	2,56	17,94	30,76
Trouvé	38,29	2,63	17,60	30,68

- Chlorhydrate ;

Obtenu à partir d'un mélange éthanol-acide chlorhydrique (50 - 50), il se présente sous forme d'un précipité microcristallin jaune clair, peu soluble dans l'eau froide.

P.M. = 348,5

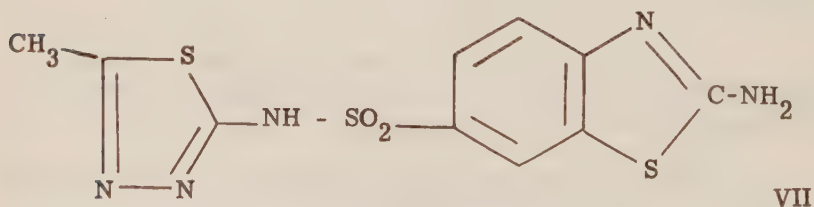
Point de fusion = 230°

Analyse :

	Cl	N
Calculé %	10,18	16,06
Trouvé	10,24	15,59

Note : Une tentative de thiocyanation et d'oxydation par le brome en milieu méthanolique s'est soldée par un échec complet.

Amino-2 N (méthyl-5' thiadiazolyl-2') sulfonamido-6 benzothiazole.



$C_{10}H_9O_2N_5S_3$

P.M. = 327

Nous préparons séparément la solution de sulfaméthizole dans le diméthylsulfoxyde et l'acide acétique à l'aide des quantités suivantes :

- sulfaméthizole (méthyl-5 thiadiazolyl-sulfonamide) 12,9 g
(0,05 mole)
- diméthylsulfoxyde (D.M.S.O.) 15 ml
- acide acétique cristallisable 15 ml

Nous versons cette solution dans un erlenmayer renfermant déjà le mélange :

- thiocyanate de potassium 20 g (0,20 mole)
- acide acétique cristallisable 50 ml

Tiédir en agitant jusqu'à dissolution. Le traitement au brome et l'isolement du benzothiazole formé sont conduits comme dans l'exemple précédent. Nous recueillons un précipité presque blanc, amorphe et qui est séché pendant 12 heures à l'étuve à 60°.

Poids de produit obtenu : 6,30 g
 Rendement : 40 %
 Point de fusion : 270 - 272°

Une reprise par l'eau chlorhydrique et une reprecipitation par l'ammoniaque ou le carbonate de sodium n'amènent aucune modification de l'aspect du benzothiazole ni de son point de fusion. Nous le recristallisons dans le mélange D.M.F. - eau (40 - 60).

Point de fusion : 272°.

Analyse :

	C	H	N	S
Calculé %	36,68	2,75	21,40	29,35
Trouvé	36,60	2,76	21,70	29,96

- Chlorhydrate ;

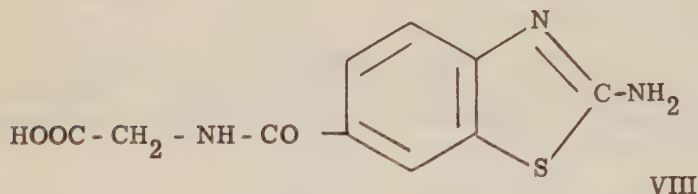
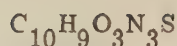
Nous l'avons obtenu avec beaucoup de difficultés dans le mélange éthanol - acide chlorhydrique. Après plusieurs opérations sans succès nous avons isolé un produit blanc, microcristallin, très peu soluble dans l'eau.

P.M. = 363,5

Point de fusion : 237°

Analyse :

Nous n'avons pu la pratiquer, car nous avons réservé aux essais bactériologiques la faible quantité de produit dont nous disposions.

Amino-2 N glycinamido-6 benzothiazole.

P.M. = 251

Nous avons adopté pour désigner ce composé une terminologie qui, si elle n'est pas tout à fait orthodoxe, facilite la comparaison avec les autres benzothiazoles. Nous avons choisi ce composé en raison de l'analogie, ou plus exactement de l'antagonisme, classique entre les molécules du sulfanilamide et de l'acide p. amino-benzoïque. En nous adressant comme produit de départ à l'acide p. amino-hippurique nous avons la possibilité d'obtenir un composé à fonction amide peut-être plus facilement hydrosoluble.

La préparation de ce benzothiazole s'effectue sans difficulté de la même manière que pour les dérivés sulfamidés.

Nous préparons d'abord à chaud la solution suivante :

acide p. amino hippurique	9,7 g	- (0,05 mole)
acide acétique cristallisable	60 ml	

Nous la versons ensuite après refroidissement dans un erlenmayer renfermant déjà le mélange :

thiocyanate de potassium	20 g	(0,20 mole)
acide acétique cristallisable	40 ml	

Le traitement au brome et l'isolement du benzothiazole formé sont conduits comme dans l'exemple précédent, la neutralisation de l'acide étant toutefois réalisée à l'aide d'ammoniaque. Nous recueillons un précipité blanc, amorphe, qui est séché pendant 12 heures à l'étuve à 60°.

Poids de produit obtenu	:	11,8 g
Rendement	:	94 %
Point de fusion	:	269 - 271°

Nous recrystallisons le benzothiazole dans 8 parties de mélange D.M.F. - eau (40 - 60) et nous le lavons avec une très petite quantité d'éthanol à 96°.

Point de fusion : 290°.

D - ESSAIS DE SYNTHÈSES DEMEURÉS SANS SUCCÈS
SULFONAMIDES REFRACTAIRES A LA THIACYANATION et
A LA CYCLISATION

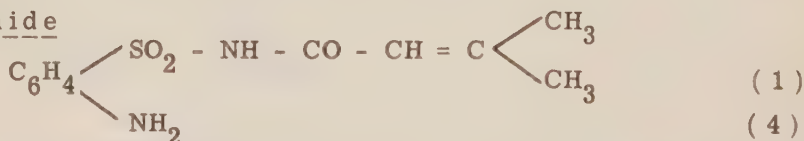
Nous avons soumis à la thiocyanation un certain nombre d'autres sulfamides antibactériens choisis parmi les produits du commerce, mais sans succès. Certains de ces sulfamides étaient cependant solubles dans l'acide acétique, telle la sulfadimérazine, d'autres ne l'étaient pas, ou peu, ou solubles seulement à chaud, ou solubles seulement dans le mélange D.M.S.O. - acide acétique : irgamide, sulfadiazine, sulfamérazine, sulfisoxazole, sulfaquinoxaline.

Dans tous ces cas, après avoir tenté la thiocyanation puis l'oxydation par le brome soit en milieu acétique, soit en milieu acide acétique - D.M.S.O., nous sommes retombés sur le produit initial non transformé.

Il nous paraît difficile d'expliquer cette absence de réactivité. Peut-être est-elle imputable à des conditions expérimentales mal adaptées à ces cas particuliers. Peut-être aussi est-elle imputable à des mécanismes électroniques qui ne paraissent d'ailleurs pas évidents.

A titre indicatif, nous donnons la liste et les formules de ces sulfamides réfractaires à la transformation en benzothiazoles.

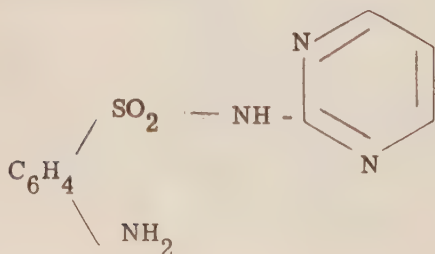
Irgamide



P.M. = 254

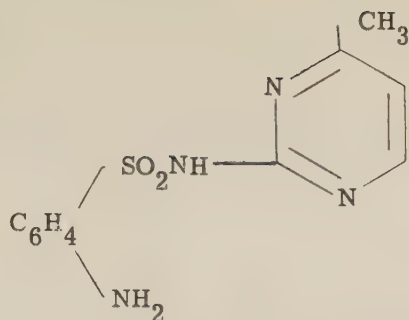
F = 175°

Sulfadiazine



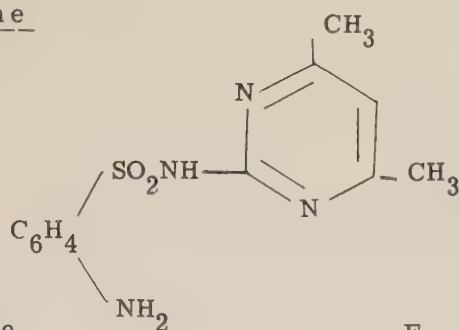
P.M. = 250

F. = 253°

Sulfamérazine

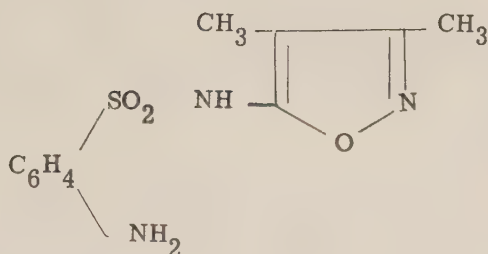
P.M. = 264

F = 284 - 286°

Sulfadimérazine

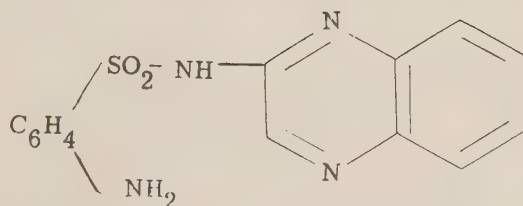
P.M. = 278

F = 181 - 182°

Sulfisoxazole

P.M. = 267

F = 194°

Sulfaquinoxaline

P.M. = 300

F = 285°

E - TRANSFORMATION DES BENZOTHAZOLES EN URETHANES

Nous avons tenté de créer, aux dépens de la fonction amine des benzothiazoles synthétisés une fonction uréthane par action du chloroformiate d'éthyle en excès, avec l'espoir que de tels produits se montreraient peut-être hypnotiques ou analgésiques.

Notre protocole expérimental est le suivant :

Dans un ballon de 125 ml muni d'un réfrigérant à reflux nous introduisons :

- amino-2 benzothiazole sulfamidé : 0,05 mole
soit de 1 à 2 g suivant le produit
- alcool absolu : 15 ml

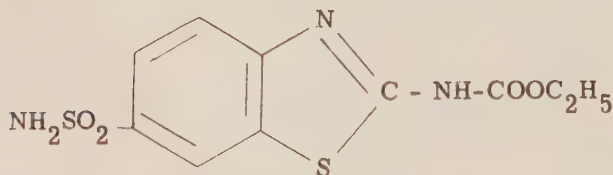
Après dissolution, nous introduisons :

- chloroformiate d'éthyle : 0,01 mole
soit 1,08 g.

Nous chauffons pendant 4 heures à une ébullition modérée. Aucune modification apparente du milieu réactionnel ne se produit, mais, par refroidissement, il se forme un précipité cristallin que nous isolons et séchons. Il représente environ 80 % de la quantité attendue. Nous le recristallisons dans l'alcool avant de le soumettre à la microanalyse.

Nous indiquons ci-dessous la liste des produits préparés avec leur formule attendue. Nous verrons d'ailleurs que celle-ci ne s'est pas révélée exacte et n'a pu être retenue.

Carbéthoxy-amino-2 sulfonamido 6 benzothiazole.



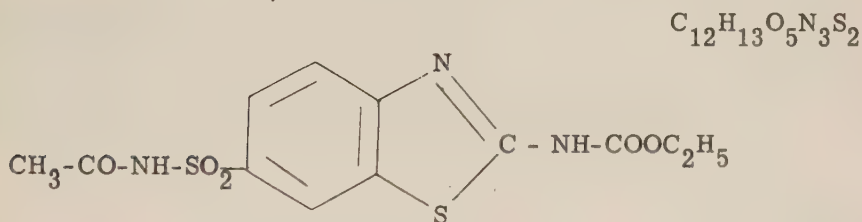
P. M. = 301

Rendement supposé : 77 %
 Point de fusion : 238°

Analyse :

		C	H	N	S
Calculé	%	39,86	3,65	13,95	21,26
Trouvé		31,45	3,46	15,84	27,65

Carbéthoxyamino-2 N acétyl sulfonamido-6 benzothiazole.



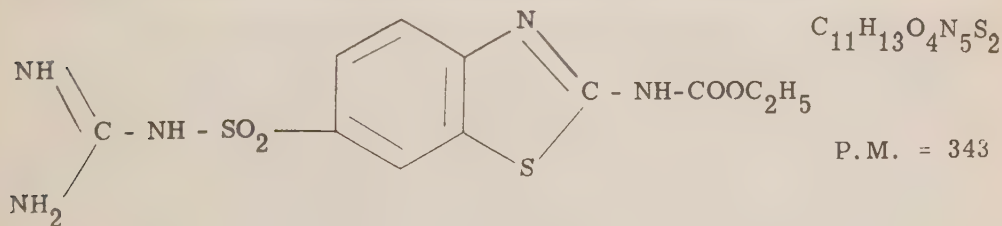
P.M. = 343

Rendement supposé : 83 %
 Point de fusion : 220°

Analyse :

		C	H	N	S
Calculé	%	41,98	3,79	12,24	18,66
Trouvé		32,10	3,30	14,97	26,80

Carbéthoxy amino-2 N guanidyl Sulfonamido-6 benzothiazole



P.M. = 343

Rendement supposé : 83 %
 Point de fusion : 245°

Analyse :

C

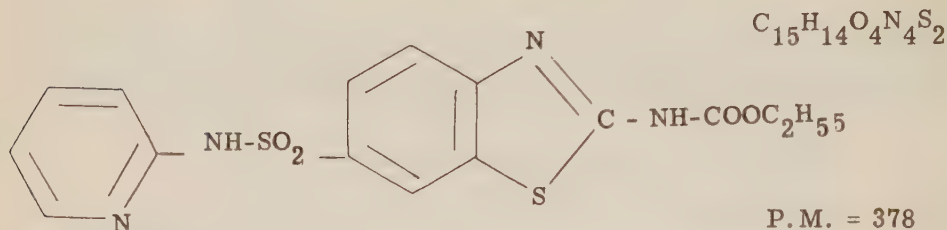
H

N

S

Calculé %	38,48	3,79	20,40	18,66
Trouvé	29,79	3,43	19,65	25,54

Carbéthoxy amino-2 N (pyridyl 2') sulfonamido-6 benzothiazole.



Rendement supposé : 81 %
 Point de fusion :

Analyse :

C

H

N

S

Calculé %	47,61	3,70	14,81	16,93
Trouvé	36,68	3,48	13,86	23,05

Les résultats des microanalyses montrent, de façon assez claire que nous n'obtenons pas les dérivés carbéthoxyaminés attendus. En effet, d'une façon constante, le déficit de nos composés en carbone avoisine 25 % et l'excès de soufre dépasse le chiffre théorique d'environ 40 %. De tels écarts ne sauraient être imputés à des erreurs expérimentales ou à un défaut de pureté des produits. De plus ils se répétèrent pour chacun des uréthanes supposés.

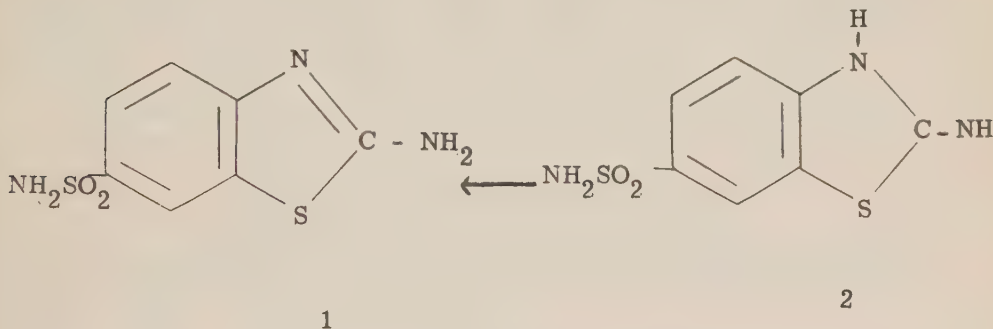
Il faut donc admettre que nous ne sommes pas en présence de ces uréthanes. La faible quantité de produits dont nous disposons après les analyses ne nous a pas permis de pousser plus avant nos recherches sur leurs structures. Nous pouvons cependant affirmer qu'il ne s'agit ni des benzothiazoles de départ, ni des chlorhydrates de ces benzothiazoles. Il ne s'agit pas non plus de dérivés décarbéthoxylés qui auraient pu s'édifier aux dépens d'une structure "imine" des benzothiazoles.

F - ETUDES SPECTRALES INFRA-ROUGE.

Les spectres des amino-2 benzothiazoles que nous avons préparés ont été effectués sur un appareil Beckman I.R.8, linéaire en nombre d'ondes.

Nous avons utilisé la technique de pastillage au bromure de potassium.

Afin de ne pas surcharger ce chapitre, nous avons choisi comme exemple d'interprétation le dérivé le plus simple : les trois pics observés dans la région de $3\,500$ à $3\,200\text{ cm}^{-1}$ sont dus à des vibrations $\nu(\text{NH})$: les pics situés à $3\,420$ et $3\,325\text{ cm}^{-1}$ correspondent respectivement aux vibrations de valence asymétrique et symétrique du groupement amine primaire fixé sur le noyau thiazole, ce qui semble écarter l'hypothèse d'une forme imine tautomère (2).



De plus, la relation empirique décrite pour les amines primaires:

$\nu_s(\text{NH}) = 345.53 + 0,876 \nu_{\text{as}}(\text{NH})$ est vérifiée à 15 cm^{-1} près, ce qui est une approximation suffisante dans le cas de nos dérivés.

Le pic aigu situé à 1635 cm^{-1} , caractéristique d'une vibration de déformation $\delta(\text{NH}_2)$ confirme encore ce point de vue.

Quant au pic situé à 3240 cm^{-1} , il doit correspondre à une vibration $\nu(\text{NH})$ du groupement sulfonamide.

Dans la région du spectre allant de 1600 à 650 cm^{-1} il est possible de repérer un certain nombre de bandes caractéristiques : à 1515 cm^{-1} et à 1440 cm^{-1} , on reconnaît les vibrations du squelette aromatique.

La présence des deux pics situés à 860 et 800 cm^{-1} dans la région des basses fréquences nous permet de vérifier la substitution en 1 - 2 - 4 sur le noyau aromatique : ces pics sont en effet caractéristiques des vibrations de déformation hors du plan des hydrogènes du noyau aromatique.

Enfin l'existence de la fonction sulfonamide se reconnaît encore à la présence de deux pics situés à 1310 et 1160 cm^{-1} , correspondant respectivement aux vibrations asymétrique et symétrique du groupement SO_2 .

.

PARTIE BIOLOGIQUE

Recherche d'une activité antifongique

L'activité antifongique a été étudiée par la méthode des dilutions sériées en gélose de Sabouraud vis à vis de souches de champignons dont la liste est indiquée ci-dessous :

- *Candida Albicans*
- *Epidermophyton Floccosum*
- *Microsporum Canis*
- *Trichophyton Mentagrophytes*.

On prépare 8 boîtes de Pétri de 100 mm de diamètre dans lesquelles on répartit 19 ml. de gélose de Sabouraud additionnée de 1 ml. d'une solution de chlorhydrate d'amino-2 sulfonamido 6 benzothiazole, de façon à obtenir :

- 4 boîtes renfermant 10 000 mcg./ml de substance antifongique.
- 4 boîtes renfermant 1 000 mcg./ml de substance antifongique.

On prépare, en outre, 4 boîtes témoins.

A l'aide d'une öse, on repique par une strie de 5 cm de long chaque souche sur deux boîtes de Petri contenant la substance antifongique à des dilutions différentes ainsi que sur une boîte témoin.

On place ensuite les boîtes à l'étuve à 25° pendant 8 jours, période correspondant à une croissance normale des témoins .

Les concentrations minima inhibitrices sont reproduites dans le tableau suivant (tableau 2), le Dimazole étant utilisé comme produit de référence. Aucune conclusion ne peut-être tirée en ce qui concerne l'activité comparée de nos benzothiazoles et du Dimazole sur *Candida Albicans*. Les autres espèces cryptogamiques sont moins sensibles à nos benzothiazoles qu'au Dimazole, le rapport d'activité étant au moins de 10 ; il sera ultérieurement précisé.

ACTIVITE ANTIFUNGIQUE

en mgr. par millilitre

	Candida albicans	Epidermophyton floccosum	Microsporium canis	Trichophyton mentagrophytes
Dimazole	> 10	< 1	< 1	< 1
I	> 10	1 à 10	1 à 10	1 à 10
III	> 10	1 à 10	1 à 10	1 à 10
IV	> 10	1 à 10	1 à 10	1 à 10
V	> 10	1 à 10	1 à 10	1 à 10
VI	> 10	1 à 10	1 à 10	1 à 10
VIII	> 10	1 à 10	1 à 10	1 à 10

Recherche d'une activité antibactérienne.

L'activité antibactérienne a été recherchée par la technique des dilutions sériées en milieu solide qui permet d'obtenir la concentration minima inhibitrice vis à vis de souches bactériennes.

On prépare 8 boîtes de Pétri de 100 mm de diamètre dans lesquelles on répartit 19 ml de gélose nutritive (Pharmacopée française, édition 1965, pages 1618 - 1619) additionnée de 1 ml. d'une solution diluée de chlorhydrate d'amino-2 sulfonamido-6 benzothiazole de façon à obtenir 2 boîtes de chacune des concentrations suivantes :

1.000, 100, 10, 1 mcg./ml.

Pour l'essai, les cultures bactériennes, repiquées la veille en milieu nutritif, sont diluées de manière à avoir une concentration finale de 10⁶ bactéries/ml... A l'aide d'une öse, on fait; pour chaque souche bactérienne une strie de 5 cm. de longueur; chaque boîte reçoit 4 stries, ce qui permet de tester 8 souches bactériennes.

Deux autres boîtes sans substance antibactérienne servent de témoin de croissance.

On note après 24 heures de séjour à l'étuve à 37°, la concentration minima inhibitrice pour chaque espèce bactérienne soit :

Staphylococcus Oxford,
Streptococcus D
Klebsiella Pneumoniæ,
Escherichia Coli,
Eberthella Typhosa,
Proteus Vulgaris
Pseudomonas Aeruginosa
Bacillus Subtilis

Les chlorhydrates de benzothiazole ne montrent pas , dans ces conditions, d'activité inhibitrice vis à vis des souches considérées à la concentration de 1 000 mcg. ml.

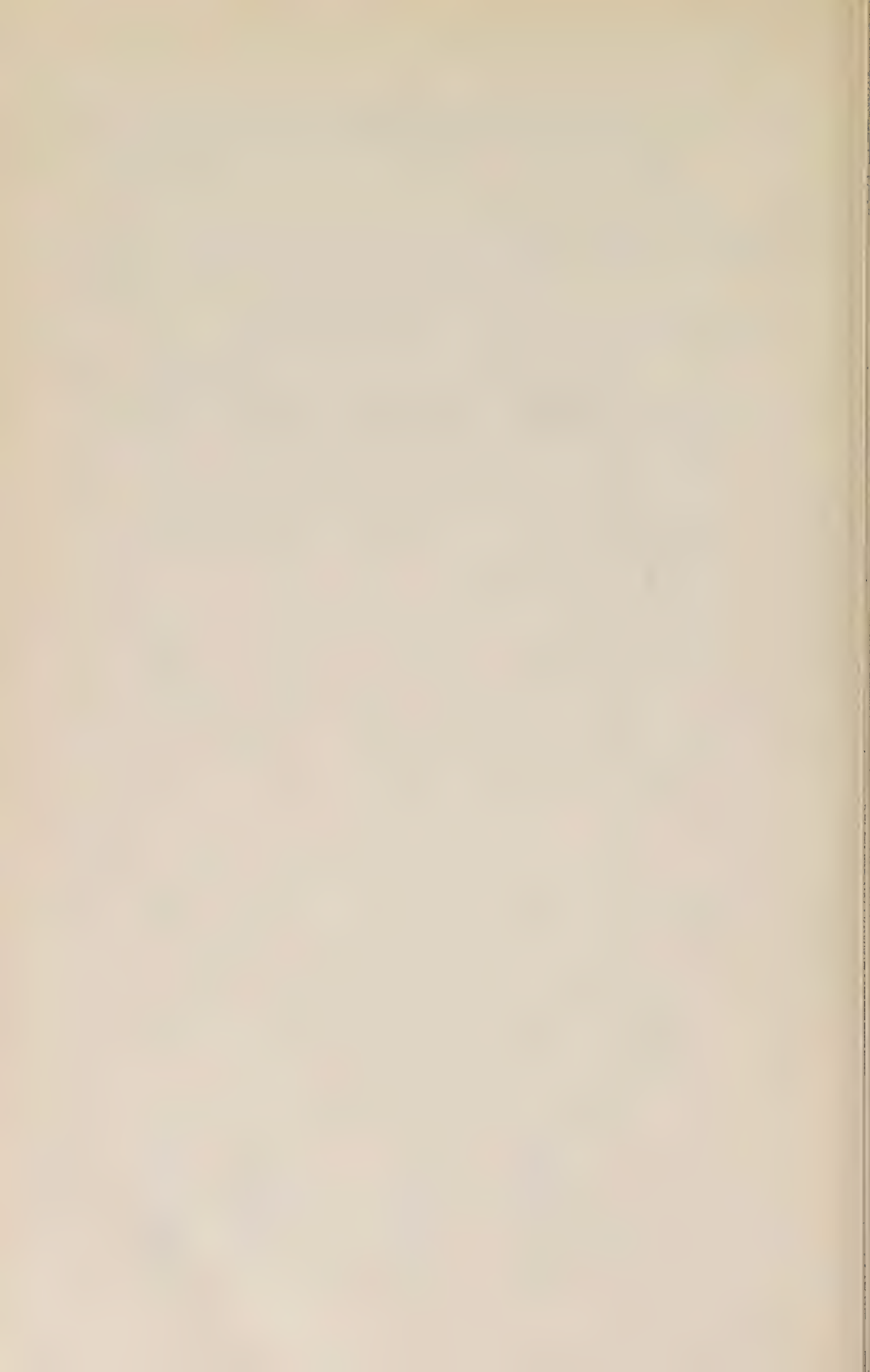
Nous n'avons pu augmenter la concentration des benzothiazoles en raison de leur faible solubilité.

Recherche d'une activité diurétique.

Nous avons sélectionné les produits I et III pour cette étude. A l'aide des chlorhydrates de ces benzothiazoles, nous avons préparé une suspension dans une solution de méthylcellulose à 1 %. Celle-ci a été administrée par sonde oésophagienne à des séries de 10 rats blancs de souches Wistar d'un poids moyen de 200 g.; ces

A C T I V I T E D I U R E T I Q U E

	DOSE = 5 mg / rat				DOSE = 10 mg / rat			
	Volume urinaire ml	Cl mcg/24h.	Na mcg/24 h.	K mcg/24 h.	Volume urinaire ml	Cl mcg/24 h.	Na mcg/24 h.	K mcg/24 h.
AVANT TRAITEMENT	10	0,71	1,16	1,5	7,5	0,88	0,86	0,96
	12	0,81	1,24	1,6	7,5	0,82	0,90	0,97
SULFAMIDO B. T.	7,5	1,27	1,10	1,15	7,5	0,76	0,94	1,07
	8,0	0,83	1,14	1,15	7,0	0,75	1,07	1,03
AVANT TRAITEMENT	7,5	1,06	1,27	1,7	7,5	1,09	1,2	1,2
	7,0	0,98	1,30	1,8	7,0	1,10	1,3	1,3
GUANIDYLSUL- FAMIDO B. T.	7,0	0,85	0,97	1,6	7,0	1,00	1,3	1,12
	7,0	0,94	1,10	1,8	7,0	0,94	1,2	1,10



CONCLUSIONS

Nous avons élargi avec succès la synthèse de quelques amino-2 sulfonamido-6 benzothiazoles à partir d'un composé initial décrit antérieurement à notre travail. Nous avons d'abord nous-même préparé ce composé à partir d'une méthode générale et différente de celle utilisée par nos devanciers. Sept autres composés de la même famille ont pu être obtenus par nos soins par thiocyanation de divers sulfamides et cyclisation ; ils ont été obtenus à l'état de bases et de chlorhydrates à un degré de pureté satisfaisant et leur structure, définie en spectroscopie infra-rouge, a pu être rattachée à une forme amine plutôt qu'à une forme imine. Certains sulfamides se sont montrés réfractaires à la thiocyanation, malgré de multiples tentatives.

Les benzothiazoles sulfamidés obtenus ont été transformés en uréthanes, mais cette opération s'est soldée par un échec dans la plupart des cas.

Les essais d'orientation pharmacodynamique n'ont pas répondu à nos espoirs : l'activité antibactérienne est nulle et l'activité diurétique et natriurétique est du même ordre. Nos composés présentent cependant quelques propriétés antifongiques non négligeables et une étude ultérieure serait justifiée. Nous pensons aussi qu'une étude des propriétés antithyroïdiennes serait souhaitable et pourrait être menée à bien par les techniques isotopiques modernes.

— — — — —

Vu , Clermont-Ferrand, le 3 Novembre 1967

Le Président du Jury

P. TRONCHE

Vu, et Permis d'Imprimer n° Ph. 1/67

Clermont-Ferrand, le 6 Novembre 1967

Le Doyen de la Faculté mixte
de Médecine et de Pharmacie

G. MEYNIEL

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BALLOWITZ K. - Arch. Exp. Path. Pharm., 1932, 116, p.404-417.
- 2 - Benzothiazole water-insoluble monoazo dyes. Brit. Patent. I.C.I. n° 908, 656, Oct. 1962.
- 3 - BHARGAWA P.N., SHARMA S.C. - Bull. Soc. Chim. Japan, 1962, 35, p. 942 - 945.
- 4 - BLUM - Dtsch. Woch., 1893, 19, p. 177.
- 5 - BOGERT M.T., HUSTED H.G. - J. Pharm. Exp. Therap., 1932, 45, p. 189.
- 6 - BROWNING, COHEN, ELLINGWORTH, GULBRANSEN - Proc.Roy. Soc. (London) 1931, B 108, p. 119 - 129.
- 7 - BULSKY, TRTILEK - Acta Mikrochim., 1934, 15, p. 302.
- 8 - BURGER A. - Medicinal Chemistry. Intersc. Pub. N.Y. London Second. Ed., 1960, p. 1054.
- 9 - BYRUM W.R., WINTTER J.E., BRYAN J.T. - J. Pharm. Sc., 1964, 53, p. 787 - 789.
- 10 - CAVIER R. - Revue médicale de Tours, 1961, 2, p. 373-396.
- 11 - CLAPP J.W., ROBLIN R.O., U.S. Patent 2, 595, 334, 6 May 1952.
- 12 - COSSEY H.D., GARTSIDE R.N., STEPHENS F.F. - Arzneim. Forsch, 1966, 16, p. 33 - 40.
- 13 - CRAGOE E.J. - Canadian Patent n° 752, 403, 7 feb. 1967.
- 14 - CROSHAW B., DAVIDSON J.S., SPOONER D.F. - J. Pharm. Pharmacol, 1966, 18, p. 739 - 743.
- 15 - DESVIGNES A. - Produits pharmaceutiques, 1963, 18, p. 51-66.
- 16 - DYSON, HUNTER, SOYKA - J. Chem. Soc., 1926, p. 2964.
- 17 - EVERITT E.L., SULLIVAN M.X. - J. Wash. Acad. Sci., 1940, 30, p. 125.

- 18 - FREEDLANDER B.L., FRENCH F.A. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1949, 66, p. 362.
- 19 - GRAEF E., FREDERICKSEN J.M., BURGER A. - J. Org. Chem. 1946; 11, p. 257.
- 20 - GRUNBERG E., SOO-HOO G., TITSWORTH E., RESSETAR D., SCHNITZER R.J. - Trans. N.Y. Acad. Sci., 1950, 13, p. 22.
- 21 - HATA J., TSURUOKA M., UTSUMI I., IDA T. - J. Pharm. Soc. Japan, 1954, 74, p. 245-249.
- 22 - HETNARSKI B., ECKSTEIN Z., URBANSKY T. - Przemysl. Chem., 1957, 13, p. 291-293.
- 23 - HOFMANN A.W. - Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1879, 12, p. 1126-1130 et 2359.
- 24 - JANOWITZ H.D., COLCHER H., HOLLANDER F. - Fed. Proc. 1952, 11, p. 78.
- 25 - KAUFMANN H.P. - Newer methods of preparative organic chemistry. Interscience Pub. Inc. New-York - 1948, p. 369-380
- 26 - KAUFMANN H.P., KUCHLER, Ber., 1934, 67, p. 944-948.
- 27 - KAYE I.A., ROBERTS I.M. - J. Ame. Chem. Soc., 1951, 73, 4762 - 4764.
- 28 - KJELDHAL - Z. Am. Chem. 1883, 22, p. 366.
- 29 - KORMAN J. - J. Org. Chem., 1958, 33, p. 1768-1771.
- 30 - KORMAN J. - U.S. Patent 2, 957, 002, 18 Octobre 1960.
- 31 - LOUBEAU A.M. - Thèse Université Pharmacie - Clermont-Fd, 1962, 58 p.
- 32 - MAHAPATRA G.N. - J. Indian Chem. Soc. 1956, 33, p. 527-531.
- 33 - MAREN T.H., ROBINSON B., PALMER R.F., GRIFFITH M.E. - Biochemical Pharmacology 1961, 6, p. 21-46.
- 34 - MATEI I., POPESCU-CARPE - Am. Sti. Univ. Cuza Iasi. Sect I 1959, 5, p. 161-166.
- 35 - MAZZONE G. - Boll. Sedute Accad. Gioenia Sci. Nat. Catania, 1960, 6, p. 631 - 641.
- 36 - METZGER J., PLANK H. - Chimie et Industrie 1956, 75, p. 929-939, et 1290 - 1303.
- 37 - MISRA A.L. - J. Org. Chem. 1958, 23, p. 1388-1389.
- 38 - PRESCOTT B., WEBB J.M. - Antibiotics and Chemotherapy, 1958, 8, p. 33.
- 39 - SPRAGUE J.M., LAND A.H. - In "Heterocyclic Compounds" - Vol. 5, p. 484-722, Wiley Ed., New-York - 1957.

III

- $\frac{1}{2} - \frac{1}{3} = \frac{1}{6}$

$\frac{1}{2} - \frac{1}{3} = \frac{1}{6}$

TABLE DES MATIERES.

INTRODUCTION	page 1
RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES	page 3
Action antibactérienne at tuberculostatique	page 4
Action anesthésique et hypnotique	page 6
Action fongistatique et fongicide	page 7
Effets diurétiques	page 9
Action antihelmentique	page 11
Action antiprotozoaire	page 12
Action antithyroïdienne	page 13
Activité cytostatique	page 14
RECHERCHES PERSONNELLES	page 15
I - <u>Partie Chimique</u>	page 19
A) Méthodes de synthèses	page 21
B) Méthodes analytiques	page 24
C) Produits préparés par synthèse	page 26
D) Essais de synthèses demeurés sans succès : Sulfo- namides réfractaires à la thiocyanation et à la cyclisation	page 40
E) Transformation des Benzothiazoles en uréthanes	page 42
F) Etudes spectrales infra-rouge	page 45
II - <u>Partie Biologique</u>	page 47
Recherche d'une activité antifungique	page 47
Recherche d'une activité antibactérienne	page 49
Recherche d'une activité diurétique	page 49
CONCLUSIONS	page 53
BIBLIOGRAPHIE	page 55

